

## CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Bioprazol Bio Max, 20 mg, kapsułki dojelitowe, twarde

### 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jedna kapsułka twarda zawiera 20 mg omeprazolu (*Omeprazolium*).

Substancje pomocnicze o znanym działaniu: sacharoza.

Jedna kapsułka dojelitowa, twarda zawiera maksymalnie 43,24 mg sacharozy.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

### 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Nieprzezroczyste, żelatynowe kapsułki dojelitowe, twarde (rozmiar 3), barwy białej, wypełnione kulistymi peletkami.

Kapsułki posiadają oznaczenie w postaci liter "OM" (wieczko) i liczby "20" (korpus).

### 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

#### 4.1. Wskazania do stosowania

Bioprazol Bio Max jest wskazany do stosowania w leczeniu objawów refluksu żołądkowo-przełykowego (np. zgagi i zarzucania kwaśnej treści żołądkowej) u pacjentów dorosłych.

#### 4.2. Dawkowanie i sposób podawania

##### Dawkowanie u dorosłych

Zalecane dawkowanie to 20 mg (1 kapsułka twarda) raz na dobę przez 14 dni.

W celu uzyskania poprawy objawów może być konieczne przyjmowanie kapsułek przez 2-3 kolejne dni.

U większości pacjentów zgaga ustępuje całkowicie w ciągu 7 dni. Po uzyskaniu całkowitego ustąpienia dolegliwości leczenie należy zakończyć.

##### Szczególne populacje pacjentów

##### *Pacjenci z niewydolnością nerek*

Nie jest konieczna zmiana dawkowania u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek (patrz punkt 5.2).

##### *Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby*

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby powinni poradzić się lekarza przed rozpoczęciem przyjmowania produktu Bioprazol Bio Max (patrz punkt 5.2).

##### *Pacjenci w podeszłym wieku (>65 lat)*

U pacjentów w podeszłym wieku nie jest konieczna zmiana dawkowania (patrz punkt 5.2).

##### Sposób podawania produktu

Produkt Bioprazol Bio Max w postaci kapsułek należy przyjmować rano, przed jedzeniem, popijając połową szklanki wody.

Kapsułek należy połykać w całości. Kapsułki nie należy żuć ani kruszyć przed połknięciem.

#### *Dotyczy pacjentów z trudnościami w połykaniu*

Należy otworzyć kapsułkę i jej zawartość rozpuścić w wodzie niegazowanej lub wymieszać z sokiem owocowym, lub musem jabłkowym. Zawiesinę należy wypić natychmiast (lub w czasie do 30 minut od przygotowania). W każdym przypadku zawiesinę należy wymieszać bezpośrednio przed wypiciem, a po jej przyjęciu należy wypić pół szklanki wody. NIE NALEŻY UŻYWAĆ mleka ani wody gazowanej. Powlekanych peletek dojelitowych nie wolno żuć.

#### **4.3. Przeciwwskazania**

- Nadwrażliwość na omeprazol, podstawione benzimidazole lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- Omeprazolu, podobnie jak innych inhibitorów pompy protonowej, nie należy stosować jednocześnie z nelfinawirem (patrz punkt 4.5).

#### **4.4. Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania**

W przypadku występowania jakichkolwiek niepokojących objawów (np. istotnego niezamierzonego zmniejszenia masy ciała, nawracających wymiotów, trudności w połykaniu, krwawych wymiotów lub smolistych stolców), a także w przypadku podejrzenia owrzodzenia żołądka lub jego obecności, należy wykluczyć obecność zmian nowotworowych, ponieważ leczenie produktem Bioprazol Bio Max może łagodzić objawy i opóźnić rozpoznanie.

Nie zaleca się jednoczesnego podawania atazanawiru oraz inhibitorów pompy protonowej (patrz punkt 4.5). W przypadku, gdy stosowanie skojarzenia atazanawiru oraz inhibitora pompy protonowej jest uznane za nieuniknione, zaleca się dokładną kontrolę kliniczną (np. oznaczenie miana wirusa) w połączeniu ze zwiększeniem dawki atazanawiru do 400 mg z 100 mg rytonawiru i nie należy stosować dawki omeprazolu większej niż 20 mg.

Omeprazol jest inhibitorem enzymu CYP2C19. Podczas rozpoczynania oraz kończenia leczenia omeprazolem należy wziąć pod uwagę możliwość interakcji z lekami metabolizowanymi przez enzym CYP2C19. Obserwuje się interakcję pomiędzy kłopidogrelem i omeprazolem (patrz punkt 4.5). Znaczenie kliniczne tej interakcji nie jest pewne. Jednak nie zaleca się równoczesnego stosowania omeprazolu oraz kłopidogrelu.

#### *Hipomagnezemia*

U pacjentów leczonych inhibitorami pompy protonowej (*ang. proton pump inhibitors, PPI*), jak omeprazol, przez co najmniej trzy miesiące oraz u większości pacjentów przyjmujących PPI przez rok, odnotowano przypadki występowania ciężkiej hipomagnezemia. Mogą występować ciężkie objawy hipomagnezemia, takie jak zmęczenie, tężyczka, majaczenie, drgawki, zawroty głowy oraz arytmie komorowe, jednakże mogą one rozpocząć się niepostrzeżenie i pozostać niezauważone. U pacjentów najbardziej dotkniętych chorobą, hipomagnezemia zmniejszyła się po uzupełnieniu niedoborów magnezu i odstawieniu inhibitorów pompy protonowej.

U pacjentów, u których przypuszcza się, że leczenie będzie długotrwałe lub przyjmujących inhibitory pompy protonowej łącznie z digoksyną lub innymi lekami mogącymi wywołać hipomagnezemia (np. diuretyki), należy rozważyć pomiar stężenia magnezu we krwi przed rozpoczęciem leczenia inhibitorami pompy protonowej oraz okresowe pomiary w trakcie leczenia.

Stosowanie leków z grupy inhibitorów pompy protonowej może prowadzić do niewielkiego zwiększenia ryzyka występowania zakażeń przewodu pokarmowego bakteriami, takimi jak *Salmonella* i *Campylobacter* (patrz punkt 5.1).

Pacjenci z długotrwałe występującymi, nawracającymi objawami niestrawności lub zgagą powinni zgłaszać się do lekarza w regularnych odstępach czasu. Szczególnie pacjenci w wieku powyżej 55 lat,

przyjmujący jakiegokolwiek wydawane bez recepty leki na niestrawność lub zgagę, powinni poinformować o tym farmaceutę lub lekarza.

Pacjenta/kę należy pouczyć, aby skonsultował/a się z lekarzem, jeżeli:

- Miał/a wcześniej owrzodzenie żołądka lub zabieg chirurgiczny w obrębie przewodu pokarmowego;
- Przyjmuje w sposób ciągły leki na niestrawność lub zgagę przez 4 tygodnie lub dłużej;
- Ma żółtaczkę lub ciężką chorobę wątroby;
- Jest w wieku ponad 55 lat i występują u niego/niej nowe objawy lub objawy, które w ostatnim czasie uległy zmianie.

Pacjenci nie powinni przyjmować omeprazolu zapobiegawczo.

#### Podostra postać skórna tocznia rumieniowatego (SCLE)

Stosowanie inhibitorów pompy protonowej jest związane ze sporadycznym występowaniem SCLE. Jeśli pojawią się zmiany skórne, zwłaszcza w miejscach narażonych na działanie promieni słonecznych, z jednoczesnym bólem stawów, pacjent powinien niezwłocznie poszukać pomocy medycznej, a lekarz powinien rozważyć możliwość przerwania stosowania produktu Bioprazol Bio Max. Wystąpienie SCLE w wyniku wcześniejszego leczenia inhibitorem pompy protonowej może zwiększyć ryzyko SCLE w wyniku leczenia innymi inhibitorami pompy protonowej.

#### Wpływ na wyniki badań laboratoryjnych

Zwiększenie stężenia chromograniny A (CgA) może zakłócać badania wykrywające obecność guzów neuroendokrynnych. Aby tego uniknąć, należy przerwać leczenie lekiem Bioprazol Bio Max na co najmniej 5 dni przed pomiarem stężenia CgA (patrz punkt 5.1). Jeżeli po pomiarze wstępnym wartości stężenia CgA i gastryny nadal wykraczają poza zakres referencyjny, pomiary należy powtórzyć po 14 dniach od zaprzestania leczenia inhibitorami pompy protonowej.

#### Zaburzenia czynności nerek

U pacjentów przyjmujących omeprazol zaobserwowano ostre zapalenie cewkowo-śródmiąższowe nerek (TIN, ang. tubulointerstitial nephritis), mogące wystąpić w dowolnym momencie w trakcie terapii omeprazolem (patrz punkt 4.8). Ostre zapalenie cewkowo-śródmiąższowe nerek może prowadzić do niewydolności nerek.

Jeśli u pacjenta podejrzewa się TIN, należy przerwać stosowanie omeprazolu i niezwłocznie rozpocząć odpowiednie leczenie.

#### Substancje pomocnicze

Produkt Bioprazol Bio Max zawiera sacharozę. Pacjenci z rzadkimi dziedzicznymi zaburzeniami związanymi z nietolerancją fruktozy, zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy lub niedoborem sacharazy-izomaltazy, nie powinni przyjmować produktu leczniczego.

Lek zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na kapsułkę, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

### **4.5. Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji**

#### Oddziaływanie omeprazolu na farmakokinetykę innych substancji czynnych

*Substancje czynne, których wchłanianie jest zależne od pH*

Zmniejszona kwasność wewnątrz żołądkowa podczas leczenia omeprazolem może zwiększać lub zmniejszać wchłanianie substancji czynnych, których wchłanianie jest zależne od pH treści żołądkowej.

*Nelfinawir, atazanawir*

W przypadku podawania w skojarzeniu z omeprazolem stężenia w osoczu nelfinawiru i atazanawiru są zmniejszone.

Jednoczesne podawanie omeprazolu z nelfinawirem jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3). Jednoczesne stosowanie omeprazolu (w dawce 40 mg jeden raz na dobę) powoduje zmniejszenie średniej ekspozycji na nelfinawir o około 40% oraz zmniejszenie średniej ekspozycji na farmakologicznie czynny metabolit M8 o około 75-90%. Interakcja ta może również obejmować hamowanie aktywności izoenzymu CYP2C19.

Jednoczesne podawanie omeprazolu z atazanawirem nie jest zalecane (patrz punkt 4.4). Jednoczesne stosowanie omeprazolu (w dawce 40 mg jeden raz na dobę) oraz atazanawiru w dawce 300 mg/rytonawiru w dawce 100 mg u zdrowych ochotników powodowało zmniejszenie ekspozycji na atazanawir o 75%. Zwiększenie dawki atazanawiru do 400 mg nie kompensuje wpływu omeprazolu na ekspozycję na atazanawir. Jednoczesne stosowanie omeprazolu (w dawce 20 mg jeden raz na dobę) oraz atazanawiru w dawce 400 mg/rytonawiru w dawce 100 mg u zdrowych ochotników powodowało zmniejszenie ekspozycji na atazanawir o około 30% w porównaniu ze stosowaniem atazanawiru 300 mg/rytonawiru 100 mg jeden raz na dobę.

#### *Digoksyna*

Jednoczesne podawanie omeprazolu (w dawce 20 mg na dobę) i digoksyny zdrowym ochotnikom powodowało zwiększenie biodostępności digoksyny o 10%. Objawy toksyczności digoksyny były obserwowane rzadko. Jednakże należy zachować ostrożność podczas stosowania omeprazolu w dużych dawkach u osób w podeszłym wieku. W takich przypadkach należy kontrolować działanie terapeutyczne digoksyny.

#### *Klopidogrel*

W badaniu klinicznym ze skrzyżowanym schematem leczenia (*crossover study*) klopidogrel (dawka nasycająca 300 mg, a następnie 75 mg/dobę), zarówno w monoterapii, jak i w skojarzeniu z omeprazolem (dawka 80 mg podawana w tym samym czasie co klopidogrel), był podawany przez 5 dni. Ekspozycja na aktywny metabolit klopidogrelu była zmniejszona o 46% (w dniu 1.) oraz o 42% (w dniu 5.), gdy klopidogrel oraz omeprazol były podawane jednocześnie. Przy jednoczesnym podawaniu obu leków średnie hamowanie agregacji płytek (ang. *inhibition of platelet aggregation*, IPA) było zmniejszone o 47% (po 24 godzinach) oraz o 30% (w dniu 5.). W innym badaniu wykazano, że podawanie klopidogrelu i omeprazolu o różnych porach nie zapobiegało ich interakcji, co prawdopodobnie wynika z hamującego działania omeprazolu na aktywność izoenzymu CYP2C19. Z badań obserwacyjnych oraz badań klinicznych otrzymano niespójne dane dotyczące następstw klinicznych tej interakcji PK/PD w zakresie poważnych incydentów krążeniowych.

#### *Inne substancje czynne*

Wchłanianie pozakonazolu, erlotynibu, ketokonazolu oraz itrakonazolu jest istotnie zmniejszone i z tego względu ich skuteczność kliniczna może być zmniejszona. W odniesieniu do pozakonazolu oraz erlotynibu należy unikać ich jednoczesnego stosowania z omeprazolem.

#### *Substancje czynne metabolizowane przez CYP2C19*

Omeprazol jest umiarkowanym inhibitorem CYP2C19, głównego enzymu metabolizującego omeprazol. Z tego względu, metabolizm stosowanych jednocześnie substancji czynnych również metabolizowanych przez CYP2C19 może być zmniejszony, a ogólnoustrojowa ekspozycja na te leki może być zwiększona. Do substancji takich należą między innymi: R-warfaryna oraz inni antagoniści witaminy K, cylostazol, diazepam i fenytoina.

#### *Cylostazol*

Omeprazol podawany zdrowym ochotnikom w dawkach 40 mg w badaniu z dawkowaniem w schemacie skrzyżowanym (*cross-over*) zwiększał  $C_{max}$  oraz AUC cylostazolu odpowiednio o 18% oraz o 26%, a jednego z jego głównych metabolitów odpowiednio o 29% oraz 69%.

### *Fenytoina*

Zaleca się kontrolowanie stężenia fenytoiny w osoczu podczas pierwszych dwóch tygodni po rozpoczęciu leczenia omeprazolem oraz, w przypadku dostosowywania dawki fenytoiny, kontrolę i dalsze dostosowanie dawki należy przeprowadzić na zakończenie leczenia omeprazolem.

### Mechanizm nieznany

#### *Sakwinawir*

Jednoczesne podawanie omeprazolu z sakwinawirem/rytonawirem powodowało zwiększenie stężenia sakwinawiru w osoczu o około 70% i było dobrze tolerowane przez pacjentów z zakażeniem wirusem HIV.

#### *Takrolimus*

Opisywano zwiększenie stężenia takrolimusa w surowicy podczas jego równoczesnego stosowania z omeprazolem. Zaleca się dokładną kontrolę stężeń takrolimusa, a także czynności nerek (klirensu kreatyniny), a dawkowanie takrolimusa powinno być dostosowywane zależnie od potrzeb.

#### *Metotreksat*

U niektórych pacjentów odnotowywano zwiększone stężenie metotreksatu, gdy podawano go jednocześnie z inhibitorami pompy protonowej. Gdy metotreksat podawany jest w dużych dawkach, należy rozważyć tymczasowe odstawienie omeprazolu.

### Oddziaływanie innych substancji czynnych na farmakokinetykę omeprazolu

#### *Inhibitory CYP2C19 oraz (lub) CYP3A4*

Ponieważ omeprazol jest metabolizowany przez CYP2C19 oraz CYP3A4, substancje czynne znane z hamującego wpływu na CYP2C19 lub CYP3A4 (takie jak klarytromycyna oraz worykonazol) mogą prowadzić do zwiększenia stężenia omeprazolu w surowicy przez zmniejszenie tempa jego metabolizmu. Jednoczesne leczenie worykonazolem skutkowało ponad dwukrotnym zwiększeniem ekspozycji na omeprazol. Ze względu na to, że wysokie dawki omeprazolu są dobrze tolerowane, dostosowywanie dawkowania omeprazolu nie jest konieczne. Jednakże, dostosowanie dawki należy rozważyć u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby oraz w przypadkach, gdy wskazane jest długotrwałe leczenie.

#### *Induktory CYP2C19 oraz (lub) CYP3A4*

Substancje czynne o znanym wpływie indukującym aktywność CYP2C19 lub CYP3A4 lub obu tych układów enzymatycznych (takie jak ryfampicyna oraz ziele dziurawca) mogą prowadzić do zmniejszenia stężenia omeprazolu w surowicy poprzez zwiększenie tempa jego metabolizmu.

## **4.6. Wpływ na płodność, ciążę i laktację**

Wyniki trzech prospektywnych badań epidemiologicznych (obejmujących ponad 1000 przypadków ekspozycji) wykazują brak niepożądanych oddziaływań omeprazolu na ciążę lub na stan zdrowia płodu/novorodka. Omeprazol może być stosowany podczas ciąży.

Omeprazol przenika do mleka ludzkiego, lecz nie ma zagrożenia niekorzystnym oddziaływaniem na dziecko podczas stosowania leku w dawkach terapeutycznych.

Badania na zwierzętach z zastosowaniem omeprazolu w postaci mieszaniny racemicznej, podawanej doustnie, nie wskazują, aby wywierał on wpływ na płodność.

## **4.7. Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn**

Omeprazol nie wpływa na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Możliwe jest wystąpienie niepożądanych reakcji na lek, takich jak odczucie zawrotu głowy oraz zaburzenia

widzenia (patrz punkt 4.8). W przypadku ich wystąpienia pacjent nie powinien prowadzić pojazdów ani obsługiwać maszyn.

#### 4.8. Działania niepożądane

Do najczęściej spotykanych działań niepożądanych omeprazolu (występujących u 1-10% pacjentów) należą: bóle głowy, ból brzucha, zaparcia, biegunki, wzdęcia oraz nudności/wymioty.

Wymienione poniżej działania niepożądane zostały odnotowane lub były podejrzewane w programie badań klinicznych dotyczących omeprazolu oraz w praktyce klinicznej po wprowadzeniu leku do obrotu. Żadne z działań niepożądanych nie było zależne od dawki.

Wyszczególnione niżej reakcje niepożądane podzielono według częstości występowania oraz zgodnie z klasyfikacją układów i narządów. Częstość występowania zdefiniowano następująco:

- **bardzo często** ( $\geq 1/10$ );
- **często** ( $\geq 1/100$  do  $<1/10$ );
- **niezbyt często** ( $\geq 1/1\ 000$  do  $<1/100$ );
- **rzadko** ( $\geq 1/10\ 000$  do  $<1/1\ 000$ );
- **bardzo rzadko** ( $<1/10\ 000$ );
- **częstość nieznana** (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

| Klasyfikacja układów i narządów/częstość występowania                 | Działanie niepożądane  |
|---|--|
| <b>Zaburzenia krwi i układu chłonnego</b>                             |  |
| Rzadko:   | Leukopenia, trombocytopenia  |
| Bardzo rzadko:  | Agranulocytoza, pancytopenia   |
| <b>Zaburzenia układu immunologicznego</b>                             |  |
| Rzadko:   | Reakcje z nadwrażliwości, np. gorączka, obrzęk naczynioruchowy oraz reakcja anafilaktyczna/wstrząs                           |
| <b>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</b>                            |  |
| Rzadko:   | Hiponatremia   |
| Bardzo rzadko:  | Hipomagnezemia; ciężka hipomagnezemia może powodować hipokalcemię. Hipomagnezemia, może być również związana z hipokaliemią. |
| <b>Zaburzenia psychiczne</b>  |  |
| Niezbyt często:   | Bezsenna   |
| Rzadko:   | Pobudzenie, dezorientacja, depresja  |
| Bardzo rzadko:  | Agresja, omamy   |
| <b>Zaburzenia układu nerwowego</b>                                    |  |
| Często:   | Ból głowy  |
| Niezbyt często:   | Zawroty głowy, parestezje, senność   |
| Rzadko:   | Zaburzenia smaku   |
| <b>Zaburzenia oka</b>   |  |
| Rzadko:   | Niewyraźne widzenie  |
| <b>Zaburzenia ucha i błędnika</b>                                     |  |
| Niezbyt często:   | Zawroty głowy  |
| <b>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia</b> |  |
| Rzadko:   | Skurcz oskrzeli  |
| <b>Zaburzenia żołądka i jelit</b>                                     |  |
| Często:   | Ból brzucha, zaparcia, biegunki, wzdęcia, nudności/wymioty, polipy dna żołądka (łagodne)                                     |
| Rzadko:   | Suchość błony śluzowej jamy ustnej, zapalenie błony śluzowej jamy ustnej, kandydoza przewodu pokarmowego                     |
| Częstość nieznana:  | mikroskopowe zapalenie jelita grubego  |
| <b>Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych</b>                           |  |

|  |  |
|--|--|
| Niezbyt często:  | Zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych   |
| Rzadko:  | Zapalenie wątroby z żółtaczką lub bez  |
| Bardzo rzadko:   | Niewydolność wątroby, encefalopatia u pacjentów z wcześniej istniejącą chorobą wątroby   |
| <b>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</b>              |  |
| Niezbyt często:  | Zapalenie skóry, świąd, wysypka, pokrzywka   |
| Rzadko:  | Nadmierne wypadanie włosów (łysienie), nadwrażliwość na światło  |
| Bardzo rzadko:   | Rumień wielopostaciowy, zespół Stevensa-Johnsona, toksyczna rozplywna martwica naskórka (ang. <i>toxic epidermal necrolysis</i> , TEN) |
| Częstość nieznaną:                                       | Podostra postać skórna tocznia rumieniowatego (patrz punkt 4.4)  |
| <b>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej</b> |  |
| Rzadko:  | Bóle stawów, bóle mięśni   |
| Bardzo rzadko:   | Oslabienie siły mięśniowej   |
| <b>Zaburzenia nerek i dróg moczowych</b>                 |  |
| Rzadko:  | Zapalenie cewkowo - śródmiąższowe nerek (mogące postępować do niewydolności nerek)   |
| <b>Zaburzenia układu rozrodczego i piersi</b>            |  |
| Bardzo rzadko:   | Ginekomastia   |
| <b>Zaburzenia ogólne oraz stany w miejscu podania</b>    |  |
| Niezbyt często:  | Złe samopoczucie, obrzęki obwodowe   |
| Rzadko:  | Zwiększona potliwość   |

#### Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa

tel.: +48 22 49 21 301, faks: +48 22 49 21 309

Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

#### **4.9. Przedawkowanie**

Dostępne są jedynie ograniczone informacje na temat skutków przedawkowania omeprazolu u ludzi. W literaturze opisywano przypadki przyjęcia dawek do 560 mg, a pojedyncze doniesienia dotyczyły przypadków zastosowania pojedynczej dawki doustnej do 2400 mg omeprazolu (dawki 120-krotnie większej niż zalecana dawka kliniczna). Zaobserwowane objawy przedawkowania omeprazolu to: nudności, wymioty, zawroty głowy, bóle brzucha, biegunka i bóle głowy. W pojedynczych przypadkach opisywano również apatię, depresję, dezorientację.

Wszystkie objawy opisywane po przedawkowaniu omeprazolu były przemijające i nie obserwowano po ich ustąpieniu poważnych skutków klinicznych. Zwiększone dawki omeprazolu nie zmieniały szybkości eliminacji leku (kinetyki pierwszego rzędu). Leczenie, o ile jest potrzebne, jest wyłącznie objawowe.

## **5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE**

### **5.1. Właściwości farmakodynamiczne**

Grupa farmakoterapeutyczna: inhibitory pompy protonowej

Kod ATC: A 02 BC 01

### Mechanizm działania

Omeprazol, będący racemiczną mieszaniną dwóch enancjomerów, zmniejsza wydzielanie kwasu solnego w żołądku w wyniku wysoce specyficznego mechanizmu działania. Jest on swoistym inhibitorem pompy protonowej w komórkach okładzinowych żołądka. Działanie leku jest szybkie i zapewnia kontrolę objawów przez odwracalne hamowanie wydzielania kwasu żołądkowego przy podawaniu jeden raz na dobę.

Omeprazol jest słabą zasadą; osiąga duże stężenie w wysoce kwaśnym środowisku kanalików wydzielniczych komórek okładzinowych, gdzie jest przekształcany do postaci czynnej i powoduje hamowanie aktywności pompy protonowej –  $H^+/K^+$ -ATP-azy. Ten wpływ na ostatni etap powstawania kwasu solnego w żołądku jest zależny od dawki i zapewnia wysoce skuteczne hamowanie wydzielania kwasu solnego w żołądku, zarówno podstawowego, jak i stymulowanego, niezależnie od czynnika pobudzającego to wydzielanie.

### Działania farmakodynamiczne

Wszystkie obserwowane działania farmakodynamiczne omeprazolu można wytłumaczyć jego wpływem na wydzielanie kwasu solnego.

#### *Wpływ na wydzielanie kwasu solnego w żołądku*

Doustne podawanie omeprazolu raz na dobę zapewnia szybkie i utrzymujące się hamowanie wydzielania kwasu solnego w żołądku przez całą dobę (tak w ciągu dnia jak i w nocy), przy czym maksymalne działanie jest osiągnięte po 4 dniach podawania leku. Po tym czasie stosowania omeprazolu w dawce 20 mg na dobę u pacjentów z wrzodem dwunastnicy następuje utrzymujące się zmniejszenie 24-godzinnej (dobowej) kwaśności soku żołądkowego średnio o około 80%. Średnie zmniejszenie maksymalnego wydzielania kwasu solnego po stymulacji pentagastryną wynosi około 70% po 24 godzinach od podania omeprazolu.

Doustne stosowanie omeprazolu w dawce 20 mg u pacjentów z chorobą wrzodową dwunastnicy powoduje utrzymanie wartości pH w żołądku na poziomie  $\geq 3$  przez średnio 17 godzin w ciągu doby.

W następstwie zmniejszonego wydzielania kwasu solnego i zmniejszonej kwaśności soku żołądkowego omeprazol, w sposób zależny od dawki, zmniejsza/normalizuje ekspozycję przełyku na wpływ kwaśnej treści żołądkowej u pacjentów z chorobą refluksową przełyku. Stopień zahamowania wydzielania kwasu solnego jest związany z wielkością pola pod krzywą stężenia omeprazolu w osoczu w czasie (AUC); nie ma natomiast związku z faktycznym, chwilowym stężeniem leku w osoczu.

Podczas leczenia omeprazolem nie obserwowano tachyfilaksji.

#### *Wpływ na inne procesy związane ze zmniejszeniem wydzielania kwasu solnego*

Podczas długotrwałego leczenia omeprazolem opisywano nieco zwiększoną częstość występowania torbieli gruczołowych żołądka. Stanowią one fizjologiczne następstwo znacznego hamowania wydzielania kwasu solnego w żołądku. Mają one charakter łagodny i prawdopodobnie ustępują samoistnie.

Zmniejszona kwaśność soku żołądkowego z dowolnej przyczyny, w tym także w wyniku stosowania inhibitorów pompy protonowej, zwiększa liczebność bakterii w żołądku, które występują normalnie w przewodzie pokarmowym. Leczenie produktami leczniczymi redukującymi wydzielanie kwasu może prowadzić do nieco większego ryzyka występowania zakażeń przewodu pokarmowego bakteriami, takimi jak *Salmonella* oraz *Campylobacter*.

Omeprazol, podobnie jak wszystkie leki hamujące wydzielanie kwasu solnego w żołądku, może zmniejszać wchłanianie witaminy B<sub>12</sub> (cyjanokobalaminy) ze względu na niedokwaśność lub bezkwaśność (hipochlorhydrię lub achlorhydrię). Tę możliwość należy uwzględnić u pacjentów ze zmniejszonymi rezerwami ustrojowymi lub z obecnością czynników ryzyka zmniejszonego wchłaniania witaminy B<sub>12</sub>, u których stosowane jest leczenie długoterminowe.

Podczas leczenia przeciwwydzielniczymi produktami leczniczymi stężenie gastryny w surowicy ulega zwiększeniu w odpowiedzi na zmniejszenie wydzielania kwasu solnego. Stężenie CgA również zwiększa się z powodu zmniejszenia kwaśności wewnątrzżołądkowej. Zwiększenie stężenia CgA może zakłócać badania wykrywające obecność guzów neuroendokrynnych.

Dostępne opublikowane dowody wskazują, że leczenie inhibitorami pompy protonowej należy przerwać w okresie od 5 dni do 2 tygodni przed pomiarem stężenia CgA. Ma to na celu umożliwienie powrotu stężenia CgA, mylnie zwiększonego w wyniku leczenia inhibitorami pompy protonowej, do zakresu referencyjnego. U niektórych pacjentów (zarówno dzieci jak i dorosłych), podczas długotrwałego stosowania omeprazolu, obserwowano zwiększenie liczby komórek ECL, spowodowane prawdopodobnie zwiększeniem stężenia gastryny w surowicy. Uważa się, że te ustalenia nie mają znaczenia klinicznego.

## **5.2. Właściwości farmakokinetyczne**

### Wchłanianie

Omeprazol oraz sól magnezowa omeprazolu nie są trwałe w środowisku kwaśnym i dlatego są podawane doustnie w postaci kapsułek lub tabletek wypełnionych powlekanymi peletkami dojelitowymi. Wchłanianie omeprazolu jest szybkie, a maksymalne stężenie w osoczu występuje w przybliżeniu po 1-2 godzinach od podania. Omeprazol jest wchłaniany w jelicie cienkim w okresie 3-6 godzin. Jednoczesne przyjmowanie pokarmu nie wywiera żadnego wpływu na biodostępność omeprazolu. Ogólnoustrojowa dostępność (biodostępność) omeprazolu po jednorazowym podaniu doustnym wynosi około 40%. Podawanie wielokrotne raz na dobę powoduje zwiększenie biodostępności do około 60%.

### Dystrybucja

Objętość dystrybucji u zdrowych osób wynosi około 0,3 l/kg masy ciała. Omeprazol wiąże się z białkami osocza w około 97%.

### Metabolizm

Omeprazol jest całkowicie metabolizowany przez układ cytochromu P450 (CYP), głównie za pośrednictwem polimorficznej postaci izoenzymu CYP2C19, który powoduje powstanie głównego metabolitu występującego w osoczu - hydroksyomeprazolu. Pozostała część procesu metabolizmu jest zależna od innego swoistego izoenzymu, CYP3A4, odpowiedzialnego za powstawanie sulfonu omeprazolu. W wyniku wysokiego powinowactwa omeprazolu do CYP2C19 istnieje możliwość hamowania kompetycyjnego oraz metabolicznych interakcji międzylekowych z innymi substancjami będącymi substratami dla CYP2C19. Jednakże, ze względu na niskie powinowactwo do CYP3A4, omeprazol nie wykazuje możliwości hamowania metabolizmu innych substratów CYP3A4. Ponadto, omeprazol nie wykazuje wpływu hamującego na główne izoenzymy cytochromu P450 (CYP).

W przybliżeniu u 3% populacji kaukaskiej oraz u 15-20% populacji azjatyckich brak czynnego enzymu CYP2C19, a osoby takie określane są jako słabo metabolizujące. U takich osób metabolizm omeprazolu jest prawdopodobnie katalizowany głównie przez CYP3A4. Po powtarzanym podawaniu pojedynczej dawki dobowej omeprazolu wynoszącej 20 mg, średnie pole pod krzywą stężenia w czasie (AUC) było od 5 do 10 razy większe u osób słabo metabolizujących niż u osób z czynną postacią enzymu CYP2C19 (osób szybko metabolizujących). Średnie wartości maksymalnego stężenia w osoczu również były większe, od 3 do 5 razy. Jednakże, z danych tych nie wynikają żadne konsekwencje odnośnie dawkowania omeprazolu.

### Eliminacja

Okres półtrwania omeprazolu w osoczu wynosi zwykle poniżej jednej godziny, zarówno po podaniu pojedynczej dawki, jak i po powtarzanym podawaniu pojedynczej dawki dobowej. Omeprazol jest całkowicie eliminowany z osocza pomiędzy kolejnymi dawkami bez tendencji do kumulacji podczas podawania jeden raz na dobę. Prawie 80% podanej doustnie dawki jest wydalane w postaci metabolitów z moczem. Pozostała część wydalana jest w kale, głównie z żółcią.

### Liniowość lub nieliniowość

Pole powierzchni pod krzywą stężenia w czasie dla omeprazolu zwiększa się podczas podawania powtarzanych dawek. Zwiększenie to jest zależne od dawki i skutkuje nieliniową zależnością dawka-AUC po podawaniu powtarzanym. Ta zależność od czasu i dawki wynika ze zmniejszenia metabolizmu pierwszego przejścia oraz klirensu ogólnoustrojowego, prawdopodobnie spowodowanych hamowaniem enzymu CYP2C19 przez omeprazol oraz/lub jego metabolity (np. sulfon). Nie stwierdzono jakiegokolwiek oddziaływania któregośkolwiek z metabolitów omeprazolu na wydzielanie kwasu solnego w żołądku.

### Szczególne populacje pacjentów

#### *Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby*

Metabolizm omeprazolu u pacjentów z zaburzeniem czynności wątroby jest upośledzony, co skutkuje zwiększeniem AUC. Omeprazol nie wykazuje tendencji do kumulacji przy podawaniu jeden raz na dobę.

#### *Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek*

Farmakokinetyka omeprazolu, w tym ogólnoustrojowa biodostępność oraz tempo eliminacji, są niezmiennie u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek.

#### *Pacjenci w wieku podeszłym*

Tempo metabolizmu omeprazolu jest nieco zmniejszone u pacjentów w wieku podeszłym (w wieku 75-79 lat).

## **5.3. Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie**

W badaniach na szczurach otrzymujących omeprazol, które były prowadzone przez całe życie badanych zwierząt, obserwowano występowanie hiperplazji komórek ECL żołądka oraz rakowiaków. Zmiany te są wynikiem utrzymującej się hipergastrynemii wtórnej do hamowania wydzielania kwasu w żołądku. Podobne obserwacje poczyniono po leczeniu antagonistami receptorów H<sub>2</sub>, inhibitorami pompy protonowej oraz po częściowym wycięciu żołądka. Z tego względu, zmiany te nie są wynikiem bezpośredniego działania jakiegokolwiek pojedynczej substancji czynnej.

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1. Wykaz substancji pomocniczych**

#### Zawartość kapsułki

sacharoza, ziarenka (zawierające sacharozę i skrobię kukurydzianą)  
kwasu metakrylowego i etylu akrylanu kopolimer (1:1), dyspersja, 30% (zawierająca w składzie: kopolimer kwasu metakrylowego i etylu akrylanu, polisorbata 80, sodu laurylosiarczan)  
hypromeloza, typ 2910 (E464)  
talk (E553b)  
trietylu cytrynian (E1505)  
disodu fosforan dwuwodny (E339ii)  
tytanu dwutlenek (E171)

#### Kapsułka żelatynowa:

##### *Wieczko kapsułki:*

żelatyna  
tytanu dwutlenek (E171)

##### *Korpus kapsułki:*

żelatyna  
tytanu dwutlenek (E171)

Tusz drukarski (Black Ink SW-9008):  
żelaza tlenek czarny (E172)  
szelak  
potasu wodorotlenek

## **6.2. Niezgodności farmaceutyczne**

Peletki (mikrogranulki) wypełniające kapsułkę ulegają rozkładowi w roztworach o odczynie obojętnym i zasadowym. Nie należy dopuszczać do mechanicznego uszkodzenia peletek.

## **6.3. Okres ważności**

Blistry z folii PVC-PVDC/Aluminium – 24 miesiące  
Blistry z folii Aluminium (OPA/Al/PVC)/Aluminium – 30 miesięcy

## **6.4. Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania**

Blistry z folii PVC-PVDC/Aluminium  
Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.

Blistry z folii Aluminium (OPA/Al/PVC)/Aluminium  
Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C

## **6.5. Rodzaj i zawartość opakowania**

Blistry z folii PVC-PVDC/Aluminium lub Aluminium (OPA/Al/PVC)/Aluminium, w tekturowym pudełku.

Opakowanie zawiera 7, 10 lub 14 kapsułek dojelitowych, twardych.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

## **6.6. Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania**

Bez specjalnych wymagań.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

## **7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Biofarm Sp. z o.o.  
ul. Wałbrzyska 13  
60-198 Poznań

## **8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Pozwolenie nr 21726

## **9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 04 marca 2014 r.  
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 28.11.2019

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU  
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**  
06.05.2024